

TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE CRONICO DE LAS ARTERIOPATIAS PERIFERICAS ARTERIOSCLEROTICAS *

POR LOS DOCTORES

CARLOS M. CASTRO, LEÓN DE SOLDATI y HERALDO GRILLI

LA evolución desfavorable de las arteriopatías periféricas arterioescleróticas, está condicionada a la obstrucción arterial trombótica que se instala sobre una placa de atero-
ma ulcerada, a la rapidez con que ella se desarrolla y a las posibilidades de la red circulatoria colateral, como así también al mantenimiento de la misma a través del tiempo.^{1,2,3,4,5} Por otra parte no debemos olvidar que el organismo posee sustancias fibrinolíticas que tienen como fin la disolución del trombo siempre que sobre él no se depositen nuevos coágulos que neutralicen prácticamente la acción lítica de dichas sustancias.^{2,3,4,6,7,8,9,10,11,12} Es por eso que conociendo los trabajos de Irving Wright y su escuela sobre el tratamiento prolongado con anticoagulantes en diversas afecciones cardíacas (embolia arterial a repetición, infartos de miocardio, enfermedad tromboembólica iterativa) y a los buenos resultados obtenidos por dicho autor con este tipo de medicación,^{1,13,14,15,5} confirmados por otros que han trabajado en este tema,^{1,5,12,13,14,15,16} pensamos que el mismo concepto y el mismo tratamiento podía ser aplicado a la arteriosclerosis obliterante periférica, en

la que la etapa final es la trombosis arterial de desarrollo lento o rápido, que es la que condiciona la sintomatología y la evolución de la enfermedad.

En el año 1952 uno de nosotros (C. M. C.) comenzó a tratar enfermos que padecían distintas afecciones oclusivas: arteriosclerosis obliterante, síndrome de Leriche crónico y enfermedad de Leo-Buerger, cuyos resultados llevamos al Segundo Congreso Latino-Americano de Angiología realizado en San Pablo en el año 1954, los que fueron publicados posteriormente.^{3,4}

Desde entonces hemos insistido con el tratamiento anticoagulante prolongado en dichas afecciones. Sin embargo hemos llegado a la conclusión que su utilidad es indudable en la arteriosclerosis obliterante y, en el síndrome de Leriche crónico, mientras que en la enfermedad de Leo-Buerger es solamente eficaz en la etapa aguda, pues acorta su duración y gravedad.

En este trabajo publicamos nuestra experiencia a través de cinco años de tratamiento anticoagulante en la arteriosclerosis obliterante, donde creemos que el mismo tiene fundamentos fisiopatológicos, y cuyos resultados concuerdan con la de otros autores.²⁵

* Servicio de Cardiología del Hospital Alvear. Jefe Prof. Dr. León de Soldati.

MATERIAL Y TECNICA

Se ha tomado un grupo de 60 enfermos de los cuales 57 eran hombres y 3 mujeres, cuyas edades oscilaban entre 40 y 73 años. La existencia de diabetes concomitante, el hábito tabacal y la época de iniciación del o de los síntomas que podían identificar la enfermedad, figuran en el cuadro 1. Los enfermos tratados con anticoagulantes lo fueron en mayor número, pero por distintas razones no se pudo en algunos de ellos vigilar la evolución, por lo que fueron deshechados para este trabajo.

A estos pacientes se le efectuó un estudio clínicocardiológico; telerradiografía o radioscopia, electrocardiograma, exámenes de laboratorio de rutina, y en algunos de ellos determinaciones especiales (colesterol, fosfolípidos, viscosimetría y distintas pruebas coagulatorias). En algunos casos se obtuvo también balistocardiogramas. Angiológicamente se estudió la existencia de parestesias, claudicación intermitente, dolores nocturnos, ulceraciones o supuraciones distales del miembro inferior. Su examen se completó con el estudio del pulso periférico, la prueba posicional, oscilometría u oscilografía con el aparato de inscripción a tinta de Gesenius-Keller, y en algunos casos el estudio de la temperatura cutánea por medio de las termocuplas. El examen angiológico fué repetido en distintas oportunidades mientras duró su tratamiento. En dos pacientes se efectuó biopsia muscular como aclaración de diagnóstico.

La determinación del tiempo de protrombina (T. de P.) se efectuó por el método de Quick en un solo tiempo, refiriendo los resultados obtenidos en segundos a concentración de protrombina por ciento. A todos los pacientes se les efectuó esta determinación antes de iniciar el tratamiento y en forma seriada día por

medio la primera semana, cada tres o cuatro días posteriormente, y semanalmente una vez conocida la concentración de protrombina a la medicación anticoagulante. También se determinó la fragilidad capilar por el método de Rumpel Leede, modificado, antes y periódicamente durante el tratamiento, corrigiendo una fragilidad anormal con la asociación de rutina y vitamina C oral. Insistimos en este control como así también en la aparición de lumbalgias premonitoras de hematurias, según nuestra experiencia^{3,4} pues consideramos que algunos pacientes sangran no solamente por una baja concentración de protrombina, sino también por una solución de continuidad, del epitelio real o potencial.

A estos enfermos se les administró la medicación anticoagulante por períodos que oscilaron entre 30 y 540 días, siendo el promedio por paciente de 120 días. Todos los pacientes fueron tratados con tromexan a la dosis inicial de 600 ó 1200 miligramos (2 ó 4 comprimidos) juntos, condicionándose las dosis de mantenimiento al tiempo de protrombina obtenido. Las dosis de 150 a 450 miligramos administradas en dos veces durante el día, han resultado útiles para mantener el tiempo de protrombina entre el 30 y el 50 por ciento del normal, límites que consideramos útiles en el tratamiento anticoagulante prolongado. Por otra parte, al trabajar dentro de límites amplios, y fuera de zonas peligrosas, el margen de seguridad es mayor. Si el tiempo de protrombina descendía peligrosamente, es decir por debajo del 20 por ciento, suspendíamos momentáneamente el anticoagulante agregando vitamina K o K1 solamente en los casos que se presentaban hemorragias serias.

Algunos pacientes recibieron en algún momento de su tratamiento como medicación anticoagulante Sintron, Hedulin o Marcumar en dosis

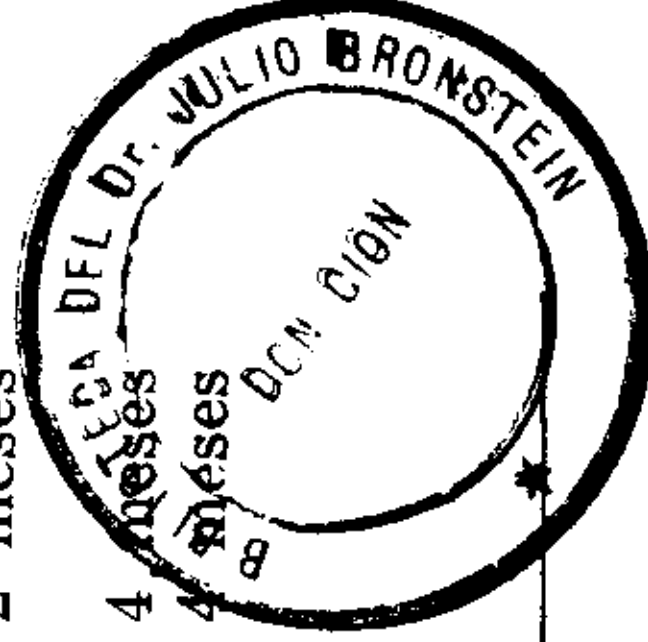
CUADRO 1

Caso	Edad	Sexo	Tiempo de evolución de su enfermedad *	Fumador de	Diabetes
1	64	M.	3 meses	30 cigarrillos	no
2	59	M.	8 meses	30 "	no
3	55	M.	8 años	20 "	no
4	55	M.	18 meses	30 "	no
5	50	M.	4 meses	20 "	no
6	42	M.	18 meses	no fuma	no
7	62	M.	6 años	no fuma	no
8	58	M.	8 meses	80 cigarrillos	no
9	65	M.	8 meses	20 "	no
10	49	M.	6 meses	30 "	no
11	52	M.	2 años	50 "	no
12	47	M.	2 años	ignora	sí, leve
13	80	F.	8 meses	no fuma	sí, rebelde
14	45	M.	2 meses	100 cigarrillos	no
15	65	M.	3 años	10 "	no
16	60	M.	3 años	60 "	no
17	61	M.	3 años	40 "	no
18	43	M.	3 años	20 "	no
19	52	M.	2 años	10 "	mediana
20	53	M.	4 años	12 "	no
21	44	M.	3 años	70 "	no
22	64	F.	3 años	no fuma	sí, leve
23	65	M.	4 años	ignora cantidad	no
24	73	M.	1 año, a recaídas	5 cigarrillos	no
25	58	M.	1 año	14 "	no
26	45	M.	2 años	30 "	no
27	67	M.	2 años	25 "	no
28	70	M.	15 años	no fuma	no
29	44	M.	2 años	30 cigarrillos	no
30	61	M.	2 años	3 "	no
31	57	M.	1 año	30 cigarrillos	no
32	69	M.	3 años	no fuma	no
33	64	M.	4 años	20 cigarrillos	no
34	47	M.	3 meses	40 "	no
35	47	M.	6 meses	40 "	no
36	45	M.	10 meses	50 "	no
37	55	M.	10 años	30 "	no
38	50	M.	3 años	20 "	no
39	66	M.	2 años	no fuma	no
40	63	M.	6 meses	ignora	leve
41	54	M.	1 año	50 cigarrillos	no
42	70	M.	6 años	80 "	no
43	53	M.	2 años	60 "	no
44	51	M.	10 años	30 g pipa	no
45	65	M.	2 años	10 cigarrillos	no
46	54	M.	3 meses	30 "	leve
47	59	M.	10 años	Ignora	no
48	68	M.	5 meses	85 cigarrillos	no
49	73	M.	6 meses	30 "	no
				5 años antes	
50	60	M.	3 años	10 cigarrillos	no
51	59	M.	4 meses	20 "	no
52	60	M.	2 meses	30 "	no
53	56	M.	6 meses	Ignora	no
54	56	F.	6 meses	no fuma	sí, resistente
55	54	M.	5 años	55 cigarrillos	no
56	60	M.	18 meses	30 "	leve
57	60	M.	20 años	70 "	no
58	40	M.	2 meses	15 "	no
59	66	M.	6 meses	12 "	controlada
60	53	M.	1 año	no fuma	no

* Aparición de los primeros síntomas.

EVOLUCION DE LA CLAUDICACION INTERMITENTE

Caso	Claudicación intermitente		Caso	Tiempo tratamiento	Caso	Claudicación intermitente		Tiempo tratamiento
	antes	después				antes	después	
1	400 mts 3º G	1000 mts 2º G	30	5 meses	300 mts 3º G	300 mts 3º G	1000 mts 3º G	10 meses
2	200 "	200 "	31	2 meses	300 "	300 "	se ignora	4 meses
3	300 "	500 "	33	5 meses	500 "	500 "	desaparece	7 meses
4	300 "	800 "	34	30 días	150 "	150 "	se ignora	2 meses
5	100 "	500 "	37	30 días	100 "	100 "	120 mts 3º G	45 días
6	300 "	1000 "	38	4 meses	150 "	150 "	80 "	2 meses
7	300 "	300 "	39	5 meses	100 "	100 "	120 "	40 días
8	100 "	150 "	40	2 meses	100 "	100 "	no varió	4 meses
9	100 "	desaparece	41	18 meses	" "	" "	ignoran datos	20 días
10	300 "	1000 mts 2º G	43	3 meses	200 "	200 "	500 mts 3º G	8 meses
11	100 "	se ignora	44	1 ½ mes	200 "	200 "	400 "	2 meses
12	100 "	100 mts 2º G	45	6 meses	300 "	300 "	no a 800 mts	45 días
13	no caminaba dolor apoyar	500 "	46	4 ½ mes	50 "	50 "	desaparece	50 días
15	200 mts 3º G	300 "	47	3 ½ mes	100 "	100 mts 2º G	1000 mts 2º G	45 días
16	20 "	no a 40 cuadras	49	4 meses	200 "	200 "	800 "	7 meses
17	100 "	1000 mts 3º G	50	4 meses	50 "	50 "	500 "	4 meses
18	50 "	400 "	51	4 meses	100 "	100 "	300 "	70 días
19	100 "	200 "	52	18 meses	300 "	300 "	desaparece	70 días
20	500 "	1000 "	55	6 meses	50 "	50 "	desaparece	4 meses
21	30 "	se ignora	57	12 meses	150 "	150 "	500 mts 3º G	70 días
23	250 "	400 mts 3º G	58	50 días	100 "	100 "	no se modifica	2 meses
24	400 "	800 "	59	50 días	400 "	400 "	300 mts 3º G	4 meses
25	100 "	no a 10 cuadras	60	6 meses	1000 "	1000 "	desaparece	4 meses
26	50 "	400 mts 3º G		6 meses				4 meses
27	300 "	600 "		7 meses				4 meses
28	200 "	no varió		2 meses				4 meses
29	200 "	700 mts 3º G		6 meses				4 meses



CUADRO 3

EVOLUCION DE LAS ULCERACIONES EN RELACION CON OTROS SINTOMAS

<i>Caso</i>	<i>Dolor nocturno</i>	<i>Claud. intermitente</i>	<i>Ulceraciones</i>	<i>Duración tratamiento</i>	<i>Tabaco</i>
8	mejora	no se modifica	mejora poco	2 meses	cont. 80 cigar.
9	desaparece	desaparece	curan	18 meses	cont. 20 cigar.
13	desaparece	antes no caminaba actualmente 500 m	cura	4 meses	no fumaba
16	desaparece	de 20 metros no a las 40 cuadras	curan ulceraciones pequeñas	4 meses	suspendió
21	mejora y reaparece	ignora	se extiende	12 meses	suspendió
22	mejora	no se pudo determinar	mejora	45 días	no fumaba
24	desaparece	mejora, duplica	cicatrizaron	50 días	5 cig.
26	desaparece	de 50 a 400 m	desaparece supuración ungueal	6 meses	dism. 30 a 10 cig.
31	persiste	se ignora	cura y reaparece	4 meses	suspende
36	no tenía	se ignora	cura totalmente	3 meses	50 cig.
37	no se modifica	de 100 a 120 m	igual	45 días *	continúa 30 cig.
39	mejora	de 100 a 120 m	mejora necrosis	40 días *	no
40	igual	se ignora	no se modifica	4 meses	ignora
42	ocasionales	desaparece dolor bipedestación	cura	30 días	dism. a 20 cig. al día
44	al roce solamente, ocasión	200 a 400 m	cicatrizan	60 días	cont. 30 g pipa
47	desaparece en ulcera	de 3º grado 100 m a 2º grado 1000 m	cura ulceración	45 días	ignora
48	desaparece en zona injertada	no tenía	cura costras rezumante de injerto	60 días	cont. 85 cigarrillos
53	mejora	se ignora	mejora *	abandona a los 20 días	se ignora
54	desaparece	se ignora	cura totalmente	40 días	no fumaba
55	desaparece	de 50 m a no a 1000 m	cura perionixis	4 meses	cont. 55 cigarrillos
59	desaparece	intensifica	curan	4 meses	cont. 12 cigarrillos

* Enfermo que abandonó su tratamiento y se ignora evolución ulterior

clásicamente establecida y en forma temporaria, ya que la medicación de fondo fué siempre el Tromexan.

A menos que fuera imprescindible no se les administro a los pacientes otra medicación que la necesaria para calmar el dolor. Las ulceraciones fueron tratadas con suero fisiológico, y ninguno de ellos recibió durante el tratamiento medicación vasodilatadora o bloqueante del simpático.

A todos los pacientes se les instó a que dejaran de fumar o a moderarse en su hábito, lo que no siempre fué cumplido por los enfermos.

RESULTADOS

a) *Sobre las parestesias:*

De los 28 enfermos que aquejaban parestesias, 10 de ellos mejoraron (casos 6, 12, 17, 18, 22, 23, 32, 34, 46 y 47). Desaparecieron 12 casos (1, 4, 9, 13, 24, 25, 26, 27, 33, 42, 45 y 50) y no se modificaron en 6 (casos 7, 15, 28, 31, 56 y 58).

b) *Sobre la claudicación intermitente:*

Fueron seguidos en su evolución 45 pacientes que padecían este síntoma, sea bajo la forma de cansancio o dolor en relación con el esfuerzo. Mejoraron ligeramente 5 casos (3, 15, 23, 37 y 39). Duplicaron su distancia claudicatoria 8 casos (1, 4, 19, 20, 24, 27, 43 y 44). La triplicaron o más 14 pacientes (casos 5, 6, 10, 17, 18, 26, 29, 30, 45, 47, 49, 50, 51 y 57). Desapareció totalmente en 8 casos (9, 16, 25, 33, 46, 52, 55 y 60). Mejoraron de 3º a 2º grado, 6 pacientes (casos 1, 12, 18, 24, 47 y 51). No modificaron su claudicación intermitente 6 casos (2, 7, 8, 28, 40 y 58). Se intensificó en dos casos (38 y 59). No se pudo controlar la distancia claudicatoria antes o durante el tratamiento en 7 casos (11, 13, 21, 22, 31, 34 y 41).

c) *Sobre el dolor nocturno de tipo preisquémico:*

De los 24 pacientes que presentaban dolor de reposo, este desapareció totalmente en 16 (casos 4, 9, 10, 11, 12, 13, 16, 18, 24, 26, 47, 48, 51, 54, 55 y 59). Mejoraron 4 casos (8, 22, 39 y 53). Persistió con la misma intensidad en 4 casos (21, 31, 37 y 40). Los casos 26, 37, 39, 47, 48 y 53 tenían su dolor localizado en la zona ulcerada.

d) *Sobre el dolor nocturno no pre-necrótico en sus distintas formas:*

En los 13 enfermos que padecían estas molestias, su desaparición total se consiguió con el tratamiento anticoagulante (casos 2, 3, 25, 29, 30, 44, 45, 46, 50, 56, 57, 59 y 60).

e) *Sobre la cianosis o palidez de la piel:*

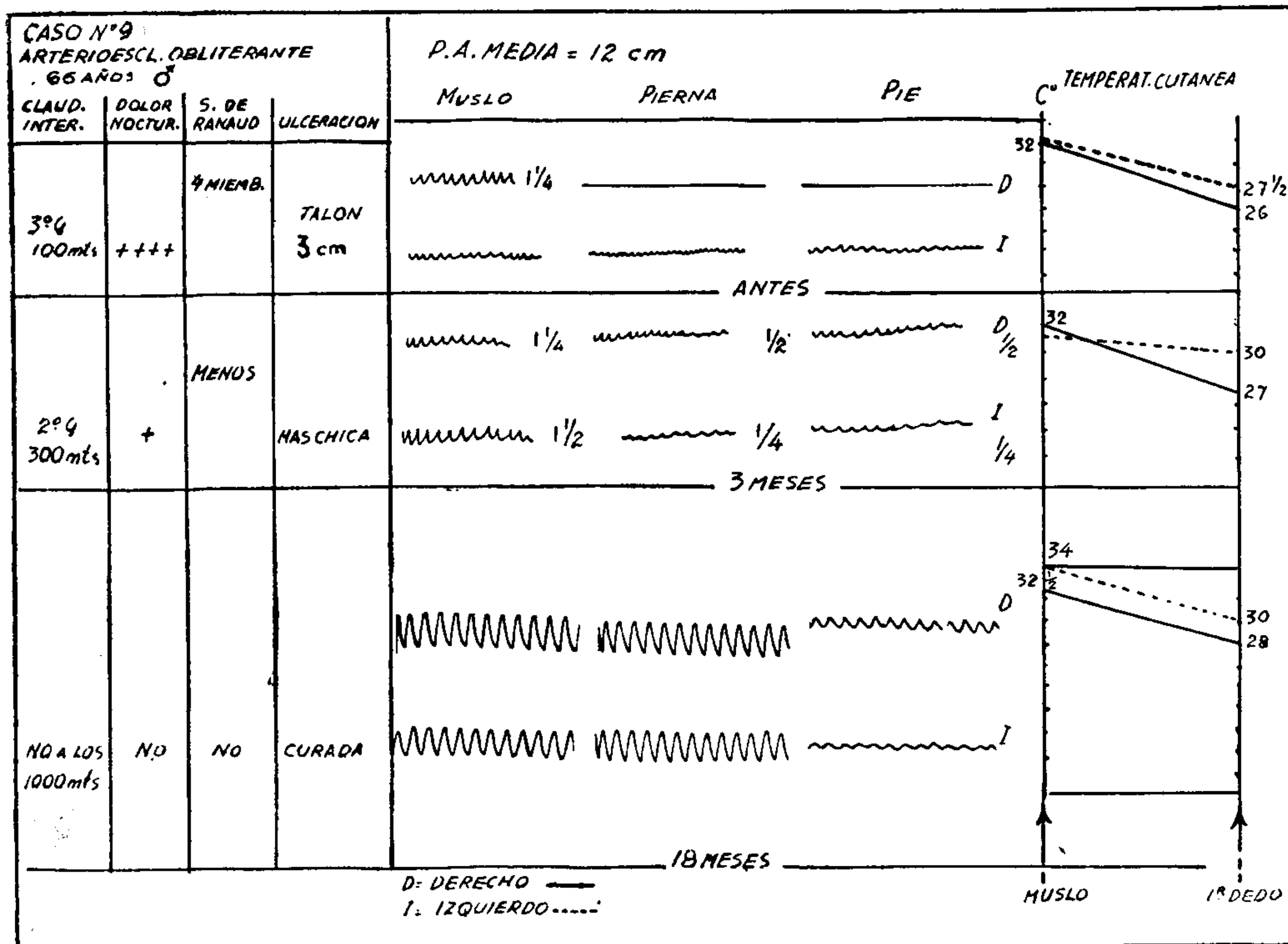
De los pacientes estudiados 15 tenían alteraciones en la piel de tipo descripto, que desaparecieron totalmente en dos casos (42 y 51). mejoraron en 8 (casos 10, 14, 16, 18, 27, 34, 46 y 50). No hubo modificación en 5 casos (3, 7, 26, 33 y 48).

f) *Sobre la perionixis supurativa o ulceraciones:*

Dos enfermos tenían perionixis que curaron con el tratamiento anticoagulante (casos 26 y 55) y cuya antigüedad databa de 1 y 7 meses respectivamente. Ulceraciones padecían 18 enfermos. En 10 de ellos la ulceración cicatrizó totalmente (casos 9, 13, 16, 24, 36, 42, 44, 47, 54 y 59). Mejoró en tres casos (8, 22 y 53). No se modificó en dos (casos 37 y 40). En un paciente, el caso 31, la ulceración curó, reapareciendo posteriormente. En otro enfermo, el caso 21, la ulceración se extendió. Sólo un

paciente, el caso 39, tenía una necrosis seca que mejoró ligeramente. Un paciente, el caso 48, a quien se le había efectuado un injerto de piel

por padecer una ulceración rebelde al tratamiento, tenía en la zona injertada una costra rezumante que no se había podido modificar en 6 me-



CUADRO 4



FOTO 1

ses; con el tratamiento anticoagulante ésta cae y desaparece la secreción en 60 días.

g) Sobre el pulso periférico.

En todos los casos éste se exploró en los puntos clásicos, presentando todos los enfermos obstrucción arterial en uno o ambos miembros y a distintas alturas, excepto en el caso 24 en que los pulsos eran normales, y en el 52 que éstos se encontraban aumentados. Por el estudio biopsico del músculo estos pacientes fueron diagnosticados como arteriolosclerosis periférica. Al finalizar el tratamiento se comprobó la reaparición

del pulso tibial posterior en 4 casos (9, 27, 29, 43).

h) *Sobre las oscilaciones.*

Estas se encontraban ausentes o disminuídas en todos los casos, exceptuándose los casos 24 y 52, es decir los que padecían de arterioloesclerosis periférica. En 8 pacientes las oscilaciones mejoraron (1, 9, 15, 16, 24, 30, 48 y 52). Empeoraron en 1 caso (el 25) y en el resto, es decir en 50 pacientes, no se modificaron.

i) *Sobre la temperatura cutánea.*

Fué estudiada evolutivamente en 24 casos, efectuándose los registros en el muslo y en cara plantar del 1er. dedo. Hubo una mejoría de la misma después del tratamiento, en los casos 9, 10, 22, 30, 33, 46, 47, permaneciendo sin modificación en el resto (2, 7, 11, 24, 30, 34, 37, 38, 39, 40, 44, 49, 50, 51, 57, 58 y 59).

Los resultados de conjunto figuran en los cuadros 2 y 3. Sin embargo hay algunos casos que merecen un comentario especial. El caso 9 que presentaba claudicación intermitente a los 100 metros, de 3er. grado, y una ulceración en talón de 3 cm de diámetro instalada 8 meses antes y rebelde a todo tratamiento acompañada de parestesias y dolores nocturnos intensos, con ausencia de la tibial posterior y pedia y ausencia de las oscilaciones en pierna y pie. Por el dolor intenso que el enfermo padecía y la evolución desfavorable de la ulceración, se había planeado la amputación de su miembro. Se le inició el tratamiento anticoagulante manteniéndose su tiempo de protrombina entre el 30 y el 45 por ciento. A los tres meses de tratamiento los dolores nocturnos cedieron, la claudicación mejoró y la ulceración se redujo de tamaño. A los 18 meses de tratamiento la cicatrización fué total, los

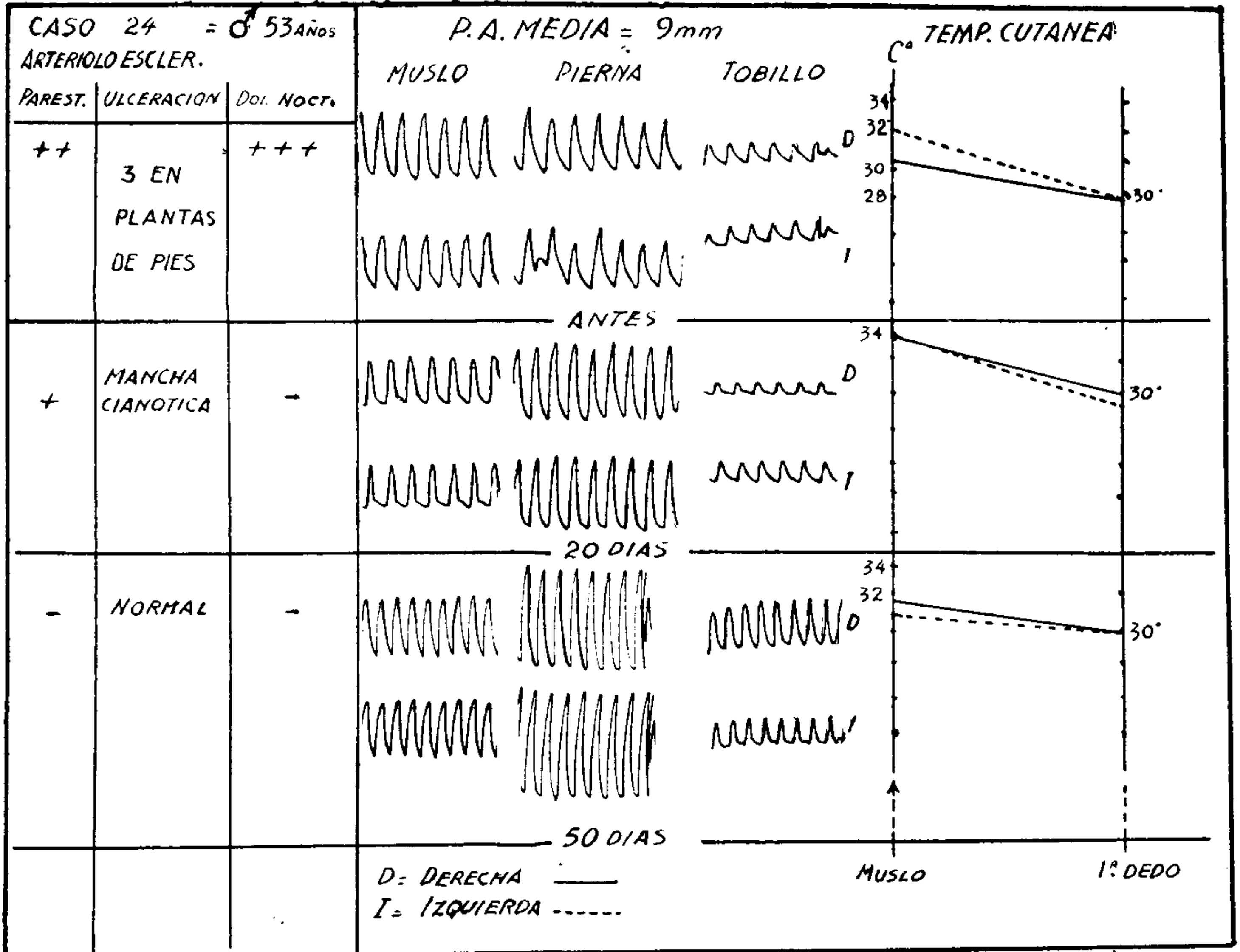
dolores nocturnos y la claudicación habían desaparecido totalmente (cuadro 4 y foto 1). El paciente continuó fumando con la intensidad habitual durante y después del tratamiento, a pesar de nuestro consejo. En ningún momento guardó reposo absoluto, pues su control se efectuó por consultorio externo.

El caso 24 había padecido en el último año dos brotes de ulceraciones localizadas en piernas y pies, muy dolorosas, que habían cicatrizado en tres meses la primera vez y en cuatro meses la segunda vez. Fué visto por nosotros durante el tercer brote de ulceraciones localizadas en plantas de pies, muy dolorosas, instaladas 10 días antes. El pulso periférico era normal, las oscilaciones se encontraban aumentadas, la temperatura cutánea era prácticamente normal, a pesar de lo cual tenía claudicación intermitente a los 400 metros. El hábon dérmico a la histamina era negativo y neurológicamente normal. El estudio biópsico de piel y músculo acusó una disminución de la luz arteriolar con engrosamiento de la íntima, por lo que se diagnosticó arterioloesclerosis periférica. Instituído el tratamiento anticoagulante y manteniendo el tiempo de protrombina entre el 30 y el 40 por ciento las ulceraciones cicatrizaron totalmente en 50 días quedando en su lugar unas manchas hiperqueratósicas que posteriormente desaparecieron (cuadro 5 y fotos 2 y 3). Este enfermo fué tratado también en el consultorio externo del Servicio y su evolución posterior fué buena.

Otro paciente, el caso 36, con ritmo sinusal, hace bruscamente una oclusión de la poplítea izquierda, por lo que diagnosticamos oclusión trombótica en una arteriosclerosis. El enfermo presentó un cuadro de isquemia aguda de pierna con pequeña ulceración en 5º dedo. El enfermo fué tratado con bloqueos del

simpático desde el primer momento. Visto por nosotros al 5º día, suspendemos sus bloqueos e iniciamos medicación anticoagulante, envolturas con algodón y reposo. A los 15 días de tratamiento, y con un tiempo de

protrombina oscilando alrededor del 20 por ciento, sus molestias desaparecieron, y curó su ulceración. En este paciente se continuó el tratamiento durante tres meses, suspendiéndose el mismo lentamente.



CUADRO 5

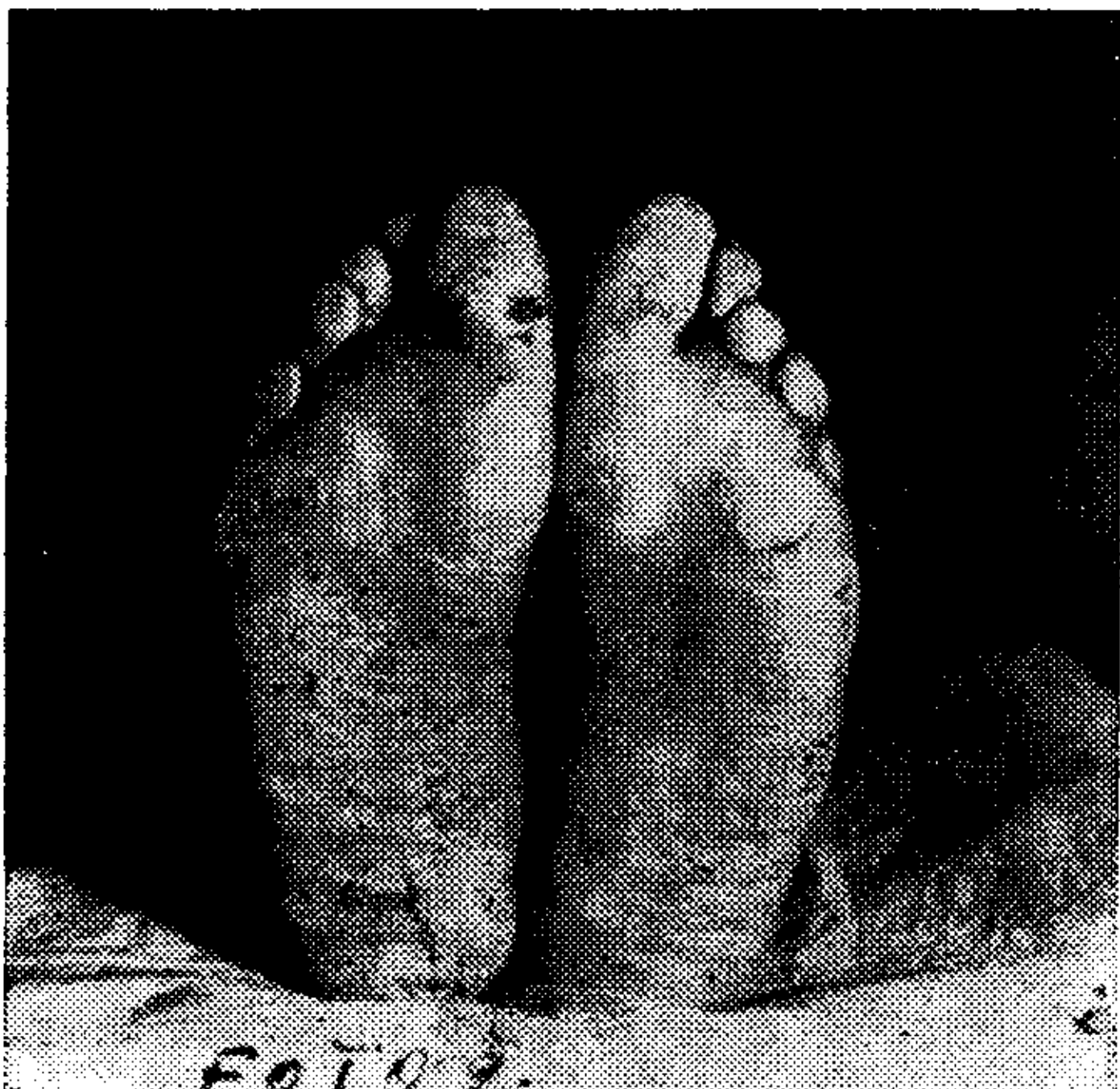


FOTO 2

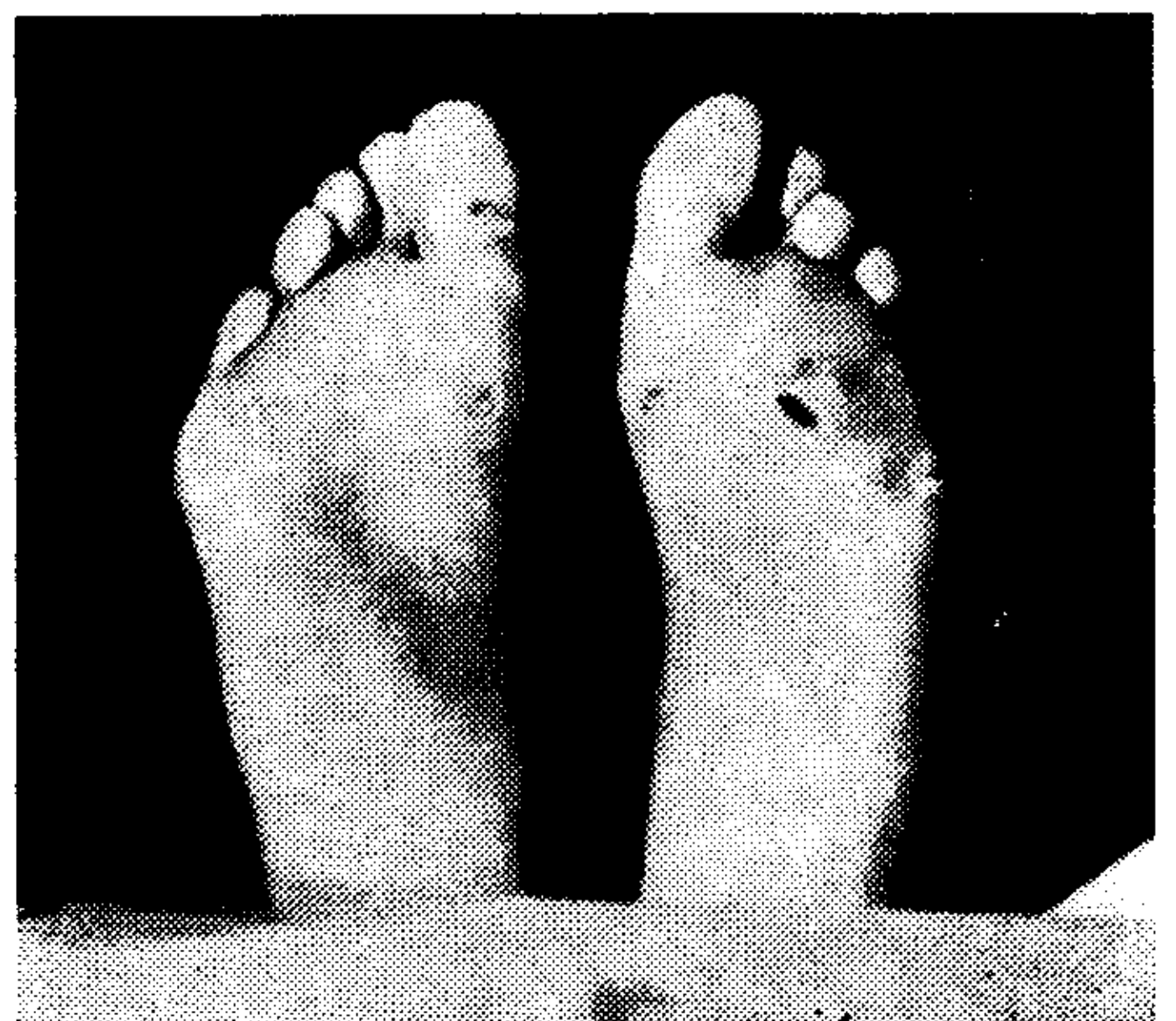
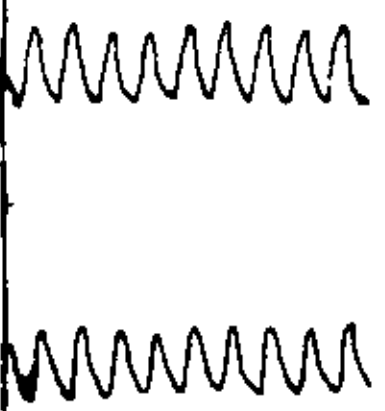
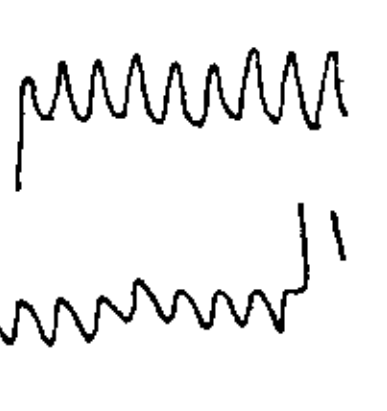
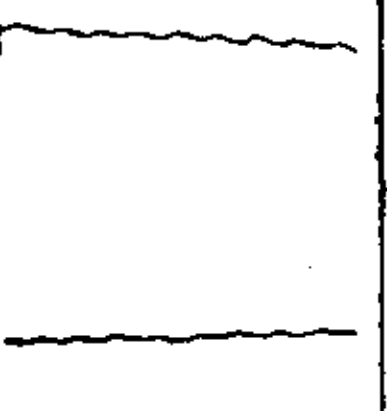
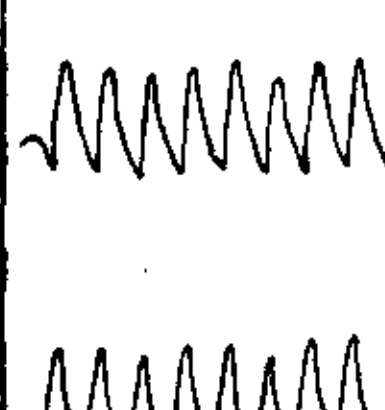
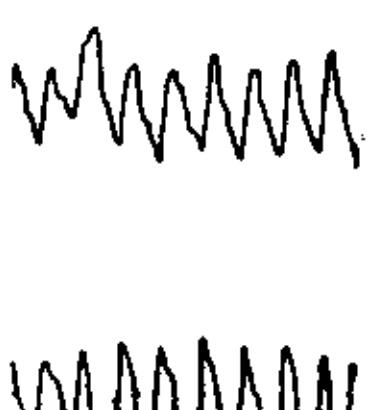
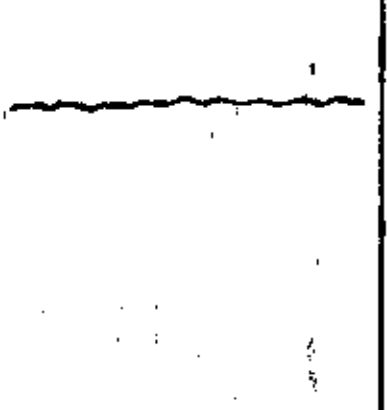


FOTO 3

El caso 48 había sufrido una quemadura del primer dedo del pie a raíz de la aplicación de una bolsa caliente, por lo que el cirujano efectuó un injerto de piel que prendió parcialmente, quedando en ese lugar una formación costrosa y supurante. En seis meses no pudo corregirse esta situación, presentando el enfermo do-

lores nocturnos intensos. El pulso pedio bilateral y las oscilaciones en piernas eran ausentes. Tratado con Tromexan el enfermo mantuvo su tiempo de protrombina entre el 20 y el 50 por ciento. A los dos meses curó la formación costrosa y desaparecieron los dolores nocturnos (cuadro 6 y foto 4). En ningún momento

CASO N°48 : 68 AÑOS ♂		P. A MEDIA = 16 cm			
DOLOR	COSTRA	MUSLO	PIERNA	PIE	
PERMANENTE EN REPOSO	REZUMANTE SOBRE INJERTO				D I
		ANTES			
DESAPARECE	DESAPARECE				D I
		2 MESES.			
					D = DERECHO I = IZQUIERDO

CUADRO 6



Foto 4

moderó el uso del tabaco, manteniendo su ritmo habitual de 80 a 90 cigarrillos al día. Este paciente también fué atendido en consultorio externo.

Otro caso, el 54, enferma diabética antigua y cuya glucemia sólo pudo ser controlada parcialmente con grandes dosis de insulina, curó una ulceración de seis meses de antigüedad localizada en talón del tamaño de 2 cm, después de 40 días de tratamiento. Esta enferma guardó parcialmente reposo, y su tiempo de protrombina se mantuvo entre el 20 y el

30 por ciento (cuadro 7 y fotos 5 y 6).

Hay otros enfermos que no evolucionaron tan favorablemente. Así el caso 8, gran fumador, con cirrosis hepatoesplénica por etilismo crónico y con mala nutrición general, toleró bien el tratamiento anticoagulante, manteniéndose el tiempo de protrom-

bina alrededor del 30 por ciento con dosis diaria de 150 miligramos. A los dos meses de tratamiento la ulceración se había modificado poco por lo que se suspendió el tratamiento.

Otro caso de evolución desfavorable fué el 21, que en el curso de tres años siguió su curso inexorable. Se trataba de un enfermo con una ulce-

CASO N° 52 : ♂ 60 AÑOS	P. A. MEDIA 12 cm			PRUEBA DE VASODILATACION REFLEJA POSITIVA
CLAUDICACION INTERMITENTE	MUSLO	PIERNA	PIE	
300 MTS. 3 ^{er} GRADO				D
				I
DESAPARECE	ANTES			
				D
				I
	2 MESES			
				D = DERECHO I = IZQUIERDO

CUADRO 7



FOTO 5.— A los 15 días de tratamiento

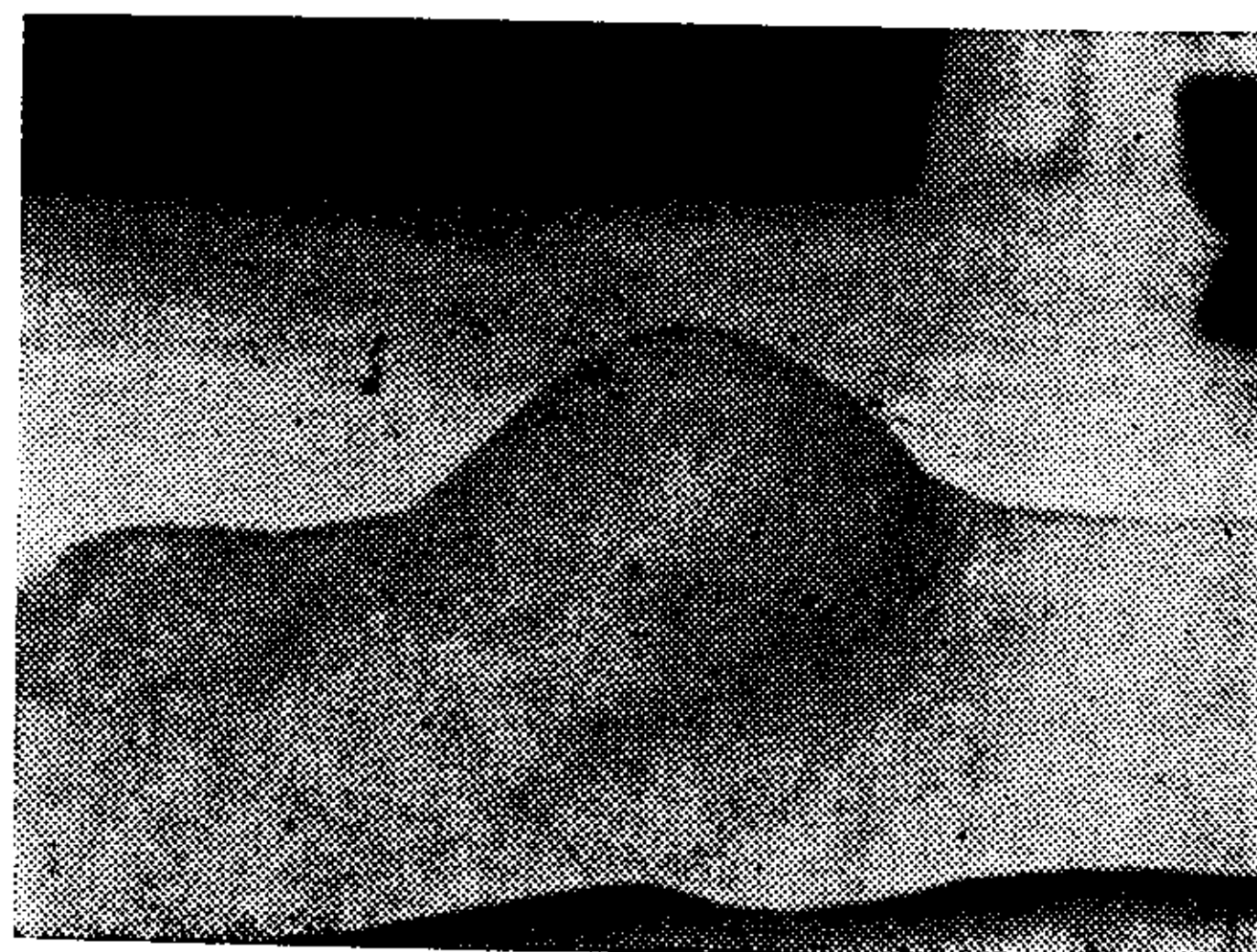


FOTO 6

ración periungueal, mal estado de la piel en el miembro afectado, con una obstrucción incompleta de la ilíaca externa. Tratado con medicación anticoagulante a la dosis desusual de 600 miligramos al día con el agregado de acidol-pepsina, se mantuvo su tasa de protrombina alrededor del 50 por ciento. A los 12 meses de tratamiento y cuando parecía haberse

ción el enfermo continuó tomando Sintron al cual no era resistente, siéndolo en cambio el Tromexan.

En el caso 22, no puede hablarse de fracaso a la medicación anticoagulante, pues mientras la enferma toleraba el Tromexan la ulceración localizada en el talón evolucionaba favorablemente, hasta que se hizo necesaria suspender la adminis-

CASO N° 54 - ♀ 64 AÑOS		P.A. MEDIA : 14 cm.			CUADRO 8
ULCERACION	DOLOR	MUSLO	PIERNA	PIE	
TALÓN DE 8 MESES DE EVOLUCIÓN	SOBRE ULCERACIÓN				D
					I
CURA A LOS 40 DIAS TOTAL	DESAPARECE PUEDE CAMINAR	ANTES			
					D
					I
		40 DIAS			D = DERECHO I = IZQUIERDO

conseguido un equilibrio de su enfermedad, a raíz de una larga marcha se extendió la ulceración, reaparecieron los dolores nocturnos, y signos de infección de las vainas tendinosas que fué posible controlar parcialmente con antibióticos, oxígeno intraarterial y la insistencia de la medicación anticoagulante. Sin embargo la isquemia acentuada con sufrimiento de los tejidos y la rebeldía del dolor en reposo nos hizo indicar la amputación que fué realizada a nivel del muslo. Después de su interven-

tración de la droga por intoleración de tipo alérgico: cistitis con hemorragias aún a pequeñas dosis de Tromexan (cuadro 9 y fotos 7 y 8).

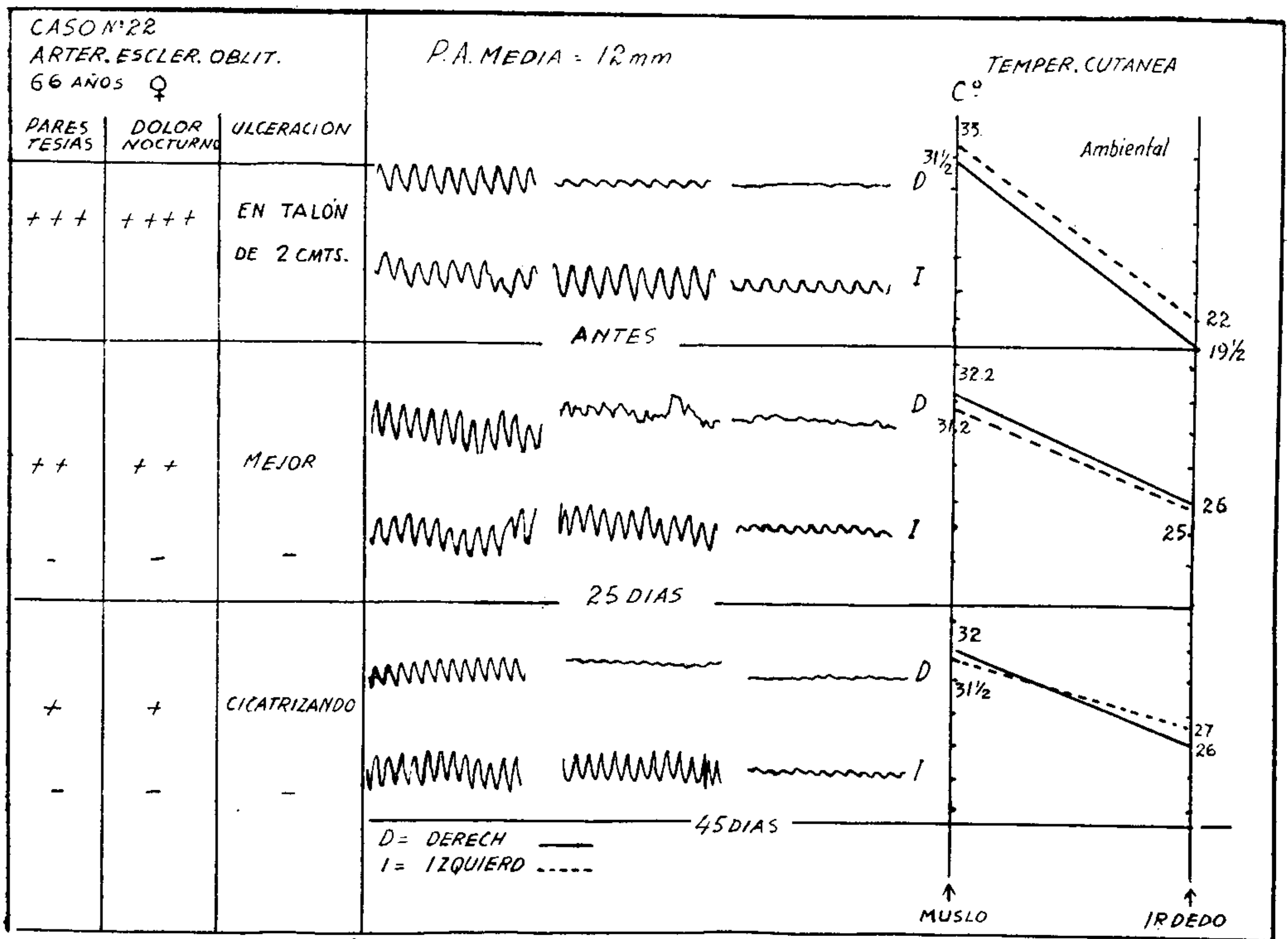
El caso 37 padecía una ulceración del primer dedo de pie. La medicación anticoagulante fué tomada irregularmente durante 45 días, oscilando su tiempo de protrombina entre el 30 y el 90 por ciento. Seguramente la corta duración del tratamiento y la concentración del tiempo de protrombina irregular y fuera del nivel

terapéutico han condicionado el fracaso del tratamiento.

El caso 40, diabético antiguo, padecía una ulceración de talón, con ausencia de pulso tibial y de oscilaciones. El estado de la piel y la circulación colateral era malo. El tratamiento con medicación anticoagulante durante 4 meses llevó a un fracaso, pues no hubo modificación de la ul-

ceración, del dolor nocturno ni de la claudicación intermitente.

El efecto de la medicación anticoagulante sobre la claudicación intermitente fué dramático en algunos casos, como puede verse en el cuadro 2. Sólo insistiremos en los resultados obtenidos en los casos 9, 16, 25, 33, 46, 52, 55 y 60 en que la claudi-



CUADRO 9



FOTO 7

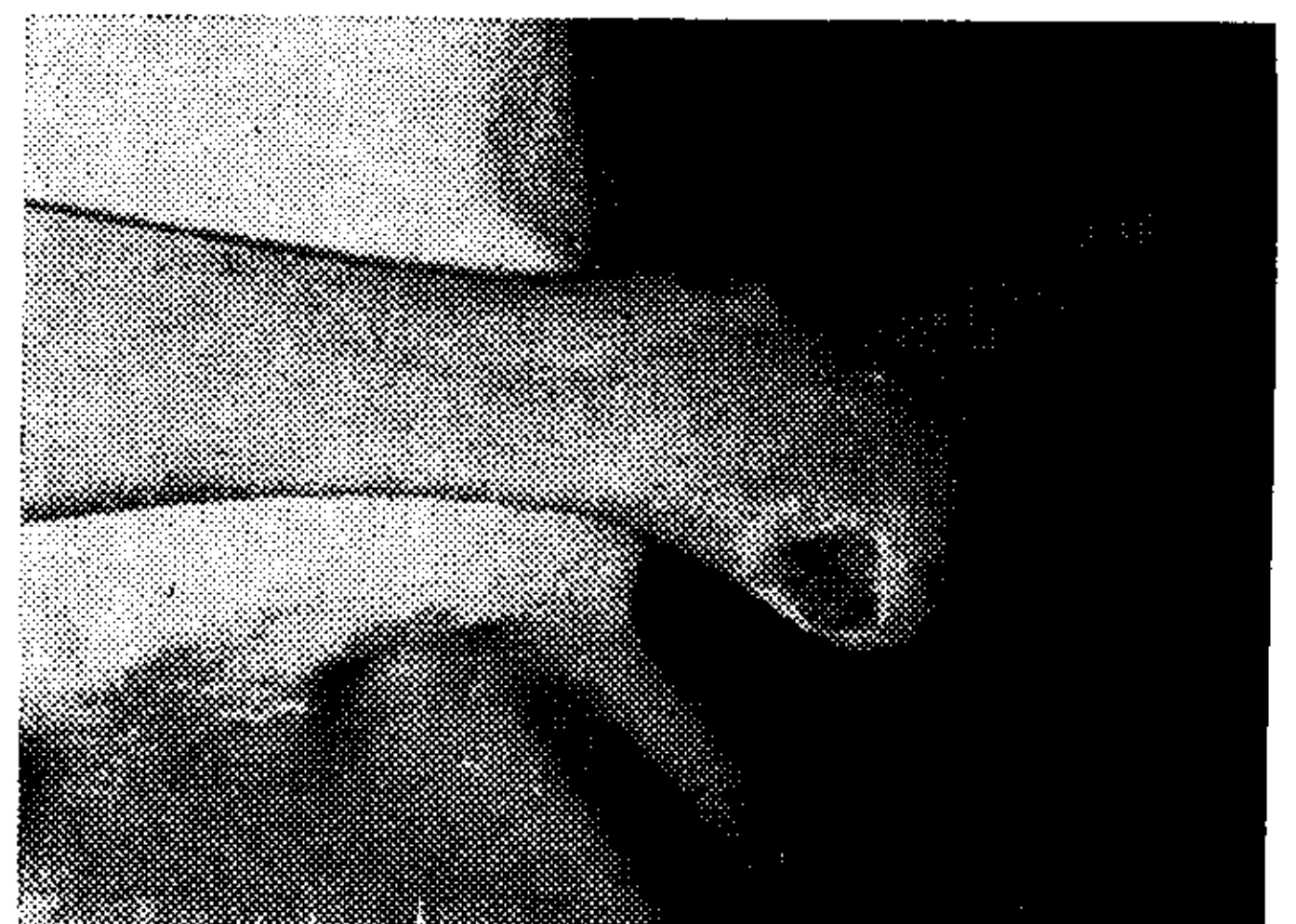


FOTO 8

cación desapareció completamente con el tratamiento.

El dolor nocturno evolucionó favorable y prácticamente acompañando a la evolución de la ulceración, como puede observarse en el cuadro 3. Esto tiene su explicación si se tiene en cuenta que ambos síntomas son expresión de la isquemia acentuada de los tejidos superficiales.

Intolerancia:

En 10 casos se presentó intolerancia de distinto tipo a la medicación anticoagulante cuyos detalles figuran en el cuadro 10. De estos pacientes 9 sufrieron hemorragias de distinto tipo, que si bien en algunos casos fué intensa en ninguno fué grave, y pudo ser controlada con la suspensión de la droga anticoagulante solamente, o adicionando también vitamina K endovenosa a la dosis de 40 miligramos cada 4 horas, o vitamina K1 oral cada 1 ó 2 horas. En los casos en que las hemorragias se acompañaron de una alteración de la fragilidad capilar, se administró también rutina en dosis de 200 miligramos oral y vitamina C 1000 miligramos al día.

Solamente en un caso, el 28, fué necesaria efectuar una transfusión sanguínea, y no para controlar su hemorragia sino la anemia secundaria. Se trataba de un paciente que había silenciado durante 8 días sus gíngivorragias y durante 3 días las hematurias intensas, que fueron controladas con vitamina K a las dosis indicadas anteriormente.

No todos los enfermos tuvieron hemorragias en relación directa y única con la hipoprotrombinemia acentuada (cuadro 10). Así el caso 7, enfermo bronquial crónico con bronquiectasias, durante un brote agudo de su enfermedad padeció de pequeñas hemoptisis que cedieron con la suspensión temporaria de la droga.

Otro paciente, el 22, desarrolló al cabo de 45 días de tratamiento una reacción alérgica al Tromexan, pues se presentó cistitis hemorrágicas que desapareció con la suspensión de la medicación, y reapareció al reiniciarse la misma aún a pequeñas dosis y cuando el tiempo de protrombina no había sufrido modificaciones sensibles. El paciente 23, sangró profusamente por sus hemorroides, si bien es cierto que el T. de P. había descendido al 0 por ciento. Y en el caso 35, que sufrió epistaxis intensa, tenía várices de tabique que podían justificar por sí solas sus hemorragias.

En los casos en que las hemorragias eran imputables exclusivamente a la acción de la droga, la fragilidad capilar era anormal, lo que confirma nuestro concepto que las hemorragias en el curso del tratamiento con anticoagulantes no son producidas solamente por la hipotrombinemia, sino también por la solución de continuidad potencial de la pared. Por eso en los enfermos en los cuales se positivizaba una fragilidad capilar agregamos rutina y vitamina C o aún suspendimos temporariamente la medicación anticoagulante, lo que explica la incidencia baja de accidentes hemorrágicos en los pacientes tratados con anticoagulantes.

Es importante destacar la frecuencia y la intensidad del accidente hemorrágico en relación con la clase de anticoagulante usado. Así el caso 30 que había sido tratado con Tromexan durante 10 meses a la dosis de 300 miligramos diariamente sin ningún signo de intolerancia, aún con tiempos de protrombina del 18 por ciento, cuando se sustituyó el mismo por Marcumar en dosis diarias de 16 miligramos, presentó hematurias intensas a los 22 días, precedidas de lumbalgias. En ese momento el tiempo de protrombina se encontraba en el 14 por ciento, y su fragilidad capilar se

CUADRO 10

ACCIDENTES O INCIDENTES DURANTE EL TRATAMIENTO

<i>Tromexan</i>	Caso	A los	Accidente o incidentes	T. de P.	Fragilidad capilar	Reacción a la droga	Controlado con
	7	60 días	Hemoptisis (bronquitis crónica, bronquiectasia)	30 %	Negat.	Hiperreac.	Suspensión temporaria
	22	45 "	Cistitis hemorrágica	30 %	Negat.	Normorreac.	Suspensión definitiva
	23	50 "	Hemorragias por hemorroides	0 %	+++	Hiperreac.	Vit. K, 40 ml. cada 4 hs.
	28	60 "	Hematuria intensa, gingivorragias	32 %	+++	Hiporreac.	Vit. K, 40 ml cada 4 hs 3 días
	35	300 "	Epistaxis por várices nasales	20 %	++++	Hiperreac.	Suspensión definitiva
	41	20 "	Hemoptisis, cólico renal	30 %	+++	Normorreac	Suspensión definitiva
	56	30 "	Gingivorragias	2 %	Negat.	"	Suspensión. Redoxón. Rutina
<i>Marcumar</i>	30	22 días	Hematuria intensa	14 %	++++	Hiperreac.	Konakion, 1 amp, c/h, 12 hs.
	33	7 "	Gingivorragias, equimosis, anemia	30 %	+++	Normorreac.	Konakion, 1 amp. c/h, 3 días Vit. C. Rutina
<i>Sintrón</i>	15	105 días	Astenia	30 %	Negat.	Normorreac.	Suspensión definitiva

había positivizado. Tratado en varias oportunidades con vitamina K1 y vitamina C + rutin, no se logró llevar al nivel normal su tiempo de protrombina, pues a los 45 días de su accidente aún presentaba una concentración del 50 por ciento.

Otro caso, el paciente 33, había sido tratado primeramente con hedulin durante dos meses. Normalizada su tasa de protrombina con la suspensión de la droga, se inició tratamiento con Tromexan que se prolongó durante 7 meses manteniéndose su curva de protrombina entre el 20 y el 40 por ciento sin ninguna intolerancia. Al cabo de este tiempo, y partiendo de un tiempo de protrombina del 100 por ciento se inicia tratamiento con Marcumar, presentándose a los 7 días gíngivorragias, equimosis generalizada, lumbalgias y anemia acentuada, con un tiempo de protrombina del 20 por ciento.

El último caso de intolerancia, el 15, no merece ningún comentario especial.

Accidentes trombóticos agudos instalados durante el tratamiento, no hemos observado en ningún caso en este grupo de enfermos, a pesar de mantener el tiempo de protrombina entre el 30 y el 50 por ciento. En cambio hemos observado accidentes agudos después de la suspensión del tratamiento en 3 casos: El caso 16 que había sido tratado durante 4 meses con Tromexan fallece bruscamente a los 20 días de haber suspendido la medicación, presumiblemente por infarto de miocardio. El caso 19, que además de arteriosclerosis obliterante periférica tenía una cardiopatía coronaria y cuyo tratamiento anticoagulante duró 18 meses, al suspendersele bruscamente el Tromexan se instaló a las 48 horas un infarto de miocardio. Y por último el caso 59, que también padecía una cardiopatía coronaria, y que había curado de sus ulceraciones arterioscleróticas, des-

pues de 4 1/2 meses de tratamiento, fallece bruscamente a los 120 días de habersele suspendido el Tromexan.

DISCUSION

La mejoría o desaparición de la claudicación intermitente y del dolor nocturno, como así también la mejoría o curación de las ulceraciones observada en un alto porcentaje de enfermos sometidos a la terapéutica anticoagulante prolongada, no puede imputarse a la supresión del tabaco, pues muchos pacientes continuaron fumando intensamente a pesar de nuestro consejo. Tampoco al reposo pues casi todos los pacientes fueron atendidos y controlados en el Consultorio Externo del Servicio, y no hicieron sino un descanso relativo.

Según nuestra experiencia el Tromexan actuaría en un primer tiempo como espasmolítico, produciendo una moderada dilatación arterial especialmente a nivel de las vías secundarias y colaterales. Por otra parte por su acción anticoagulante impide que el trombo instalado sobre una placa de ateroma ulcerada progrese, y obstruya en su evolución el nacimiento de las colaterales que se encuentran por arriba del mismo, lo que permitirían que actúen las sustancias fibrinolíticas presentes en el organismo, acción que es lenta y a través del tiempo. Esto explicaría la reaparición del pulso arterial inicialmente ausente, que hemos observado en algunos casos, hecho observado experimentalmente por algunos autores.⁹

Por otra parte, la mejoría de la circulación arterial lleva a la mejor nutrición del músculo con mayor aprovechamiento del oxígeno y una disminución de los catabolitos, sustancias responsables del dolor isquémico. La permeabilización de las arteriolas que circundan la zona ulcerada favorecen la evolución de la mis-

ma, aunque es preferible que el Tromexan actúe *per se* sobre la eutrofia de los tejidos, punto discutido y comentado por algunos autores,^{9,17,18}

No descartamos la posibilidad que la medicación anticoagulante actúe modificando el estado químicohumoral. Hablarían en favor de esta acción las modificaciones de la viscosidad sanguínea ya mencionada por otros investigadores^{23,24} y que nosotros hemos observado en algunos casos (3 y 4).

En favor de modificaciones químicohumorales de lento desarrollo, sería también el hecho que, en general, la evolución favorable de los pacientes no se produce antes de los 60 u 80 días de tratamiento, tiempo mínimo indispensable antes de admitir el fracaso de la medicación.

Si bien es cierto que nuestros pacientes han sido tratados fundamentalmente con Tromexan, es posible que el mismo resultado se pueda conseguir con otros anticoagulantes. Sin embargo debemos tener en cuenta en la elección el menos tóxico, ya que estos pacientes deberán ser sometidos a un tratamiento durante largo tiempo. Según nuestra experiencia el Sintron tiene la misma toxicidad que el Tromexan, no habiendo observado a través del tiempo la potencialización del efecto anticoagulante descrita por otros autores. En cambio en nuestra reducida experiencia con Marcumar, esta droga nos ha resultado bastante tóxica, y similar en este sentido al dicumarol, que es capaz de dañar la célula hepática y el epitelio vascular. Con respecto al Hedulin no hemos tenido accidentes serios, pero prescindimos de él por haberse descrito anemias aplásticas provocada por el uso de la fenil-inadnedione, y por la coloración rosada que da a la orina, lo que hace dificultosa para el enfermo el reconocimiento de las hematurias.^{19,20,21}

CONCLUSIONES

1º El tratamiento anticoagulante prolongado con Tromexan, resultó eficaz en la arteriosclerosis obliterante, cuando se administró en dosis suficiente para mantener la concentración de protrombina entre el 30 y el 50 por ciento del normal.

2º Las parestesias desaparecieron en un 42,8 por ciento, mejoraron en un 35,7 por ciento, y no se modificaron en un 21,4 por ciento.

3º La claudicación intermitente desapareció en un 17,7 por ciento, mejoró en un 62,1 por ciento y no se modificó en un 15,5 por ciento y se acentuó en un 4,4 por ciento.

4º El dolor nocturno preneocrótico desapareció en un 66,5 por ciento, mejoró en el 20,8 por ciento y permaneció sin modificarse en el 12,7 por ciento.

5º Las lesiones de piel en sus distintas formas curaron en un 61,8 por ciento, mejoraron en un 23,8 por ciento, no se modificaron en un 9,52 por ciento y se acentuaron en un 4,7 por ciento.

6º Deben respetarse las contraindicaciones de los anticoagulantes en general, y la de los dicumarólicos en particular.

CONCLUSIONS

1º) The long term anticoagulants therapy with Tromexan, was efficient in obliterating arteriosclerosis, when given in dosis large enough to maintain the concentration of prothrombine between 30 and 50 % of its normal values.

2º) The paresthesias disappeared in 42,8 %, improving in 35,7 %, remaining unchanged in 21,4 %.

3º) The intermittent claudications disappeared in 17,7 %, improved in 62,1 %, and remained unchanged in 15,5 %, becoming more marked in 4,4 %.

4º) The preneocrotic pain at night disappeared in 65,5 %, it improved in

20,8 % and remained unchanged in 12,7 %.

5°) The skin lesions in its different forms were cured in 61,8 %, they were improved in 23,8 %, remained unchanged in 9,52 % and became more marked in 4,7 %.

6°) The contraindications for anticoagulants therapy in general have to be taken into consideration here, and especially those concerning the derivatives of Dicumarol in particular.

RÉSUMÉ

1°) La thérapie anticoagulante prolongée au Tromexan, fut efficace dans l'arteriosclérose oblitérante, quand on l'administre dans des doses suffisantes pour maintenir la concentration de la protrombine entre 30 et 50 % de la valeur normale.

2°) Les paresthésies disparurent chez 42,8 %, elles furent améliorées chez 35,7 %, et elles ne furent pas modifiées chez 21,4 %.

3°) La claudication intermittente disparut chez 17,7 %, elle fut améliorée chez 62,1 % et resta invariable chez 15,5 % étant accentuée chez 4,4 %.

4°) La douleur nocturne prénécrétique disparut chez 66,5 %, elle fut améliorée chez 20,8 % et resta invariable chez 12,7 %.

5°) Les lésions de la peau dans ses formes diverses guérissent chez 61,8 %, elles furent améliorées chez 23,8 %, et restaient invariables chez 9,52 %, étant accentuées chez 4,7 %.

6°) On doit respecter les contre-indications des anticoagulants en général, et particulièrement celles des dérivés du Dicoumarol.

ZUSAMMENFASSUNG

1°) Die mit Tromexan verlängerte Antikoagulationstherapie war in der obliterierenden Arteriosklerose erfolgreich, wenn man eine genügende Dosis verabreichte um die Protrombinkonzentration

zwischen 30 und 50 % der Normalwerte zu erhalten.

2°) Die Paraesthesie verschwand im 22,8 % der Fälle, besserte sich im 35,7 % und blieb unverändert im 21,4 %.

3°) Die Claudicatio intermittens verschwand im 17,7 % der Fälle, besserte sich im 62,1 %, blieb unverändert im 15,5 % und verschlechterte sich im 4,4 %.

4°) Der pränekrotische Nachtschmerz verschwand im 66,5 % der Fälle, besserte sich im 20,8 % und blieb unverändert im 12,7 %.

5°) Die verschiedenen Formen der Hautläsionen heilten im 61,8 % der Fälle, besserten sich im 23,8 %, blieben unverändert im 9,52 % und verschlechterten sich im 4,7 %.

6°) Man muss die Contraindikationen der Antikoagulationsmittel im Allgemeinen, und hauptsächlich die der Dicumarolderivate im Einzelfall, berücksichtigen.

BIBLIOGRAFIA

1. WRIGHT, I. S.: Enfermedades Vasculares en la Práctica Clínica. El Ateneo. B. S., 1953. Buenos Aires.
2. MARTORELL, F.: Accidentes Vasculares de los Miembros. Salvat, Barcelona, 1953.
3. CASTRO, C. M. y STRITZLER, G.: Long Term Treatment of Some Arteriopathies with Tromexan. *Angiology*, 1955, 6, 5, 442.
4. CASTRO, C. M. y STRITZLER, G.: Tratamiento anticoagulante prolongado en la arteriosclerosis oblitérante y en las obstrucciones aortoiliacas no agudas. *La Prensa Médica Argentina*, 1955, 42, 13, 902.
5. ALLEN, BARKER, HINES: *Peripheral Vascular Diseases*. W. Sanders C., Philadelphia, 1949.
6. VON KAULLA, K. N.: *Coagulación sanguínea*. Morata, 1952.
7. SEEGERS, W. H., SHARP, E. A.: *Hemostatic Agents*. Ch. Thomas, Springfield, U.S.A., 1948.
8. NAEGELI, T., MATHIS, P.: *Embolia y trombosis*. Folia Clinica Internacional. Ariel, Barcelona, 1954.
9. WRIGHT, P. H., KUBIK, M. M. and HAYDEN, M.: Recanalization of Thrombosed Arteries under Anticoagulant Therapy. *Brit. Med. Journal*, 1953, 1, 1021-23.

10. WRIGHT, I. S.: The Pathogenesis and Treatment of Thrombosis. *Circulation*, 1952, 5, 2, 161.
11. QUICK, A. J.: Modern Concepts of Venous Thrombosis. *Practitioner*, 1951, 166, 213.
12. QUICK, A. J.: On the Probable Mechanism of Intravascular Clotting. *Angiology*. 1956, 7, 5, 419.
13. STERLING, N., KEYES, J. N., BORG, J. F. y otros: Long Term Anticoagulants Therapy in Coronary Atherosclerosis. A Cooperative Clinical Exhibit under the auspices of the Miami Heart Institute. *Comunicación al V Congreso Interamericano de Cardiología*, 1956.
14. MARPLE and WRIGHT: Thromboembolic conditions. Ch. Thomas, U.S.A., 1950.
15. WRIGHT, I. S., RENÉ-HENRI, B., FOLEY, W. T., McDEVIT, E., GROSS, C. y otros: Long Term Anticoagulants Therapy. *Circulation*, 1954, IX, 5, 748.
16. FOLEY, W. T., McDEVIT, E., SYMONS, C., and WRIGHT, I. S.: Further Experience with Long Anticoagulants Therapy. *Archives of Internal Medicine*. 1955, 95, 497-502.
17. SANDBLOW, PH., EXSTRÖM, G. and QUIST, O.: Surgical Clinic of the Serafimer Hospital. *Acta Clinica Escandinaua*, 1948, 96, 323-328.
18. STEPHAN, E. D.: Cicatrisation rapide d'une plaie atone chez un malade traité au Tromexan. *Schweiz. Med. Wschr.* 1953, 83, 410.
19. BEAUMONT, J. L.: La Phenyl-Indane-Dione et le Nitro-Phenyl-Acetil-4-Oxycoumarine. *Rev. Hématol.* 1955, 10, 385.
20. WEINER, M., BRODIE, B. B. and BURNS, J. J. A.: A comparative Study of Hypoprothrombinemic Agents. *The Physiologic Disposition and Chemical Pharmacology of Medicine*, New York (U.S.A.).
21. SHAPIRO, SH.: The Administration of the Hypoprothrombinemic. *Inducing Drugs*. Editorial. *Angiology*. 1955, 5, 5, 498.
22. GOTH, A.: Antibacterial properties of Dicumarol. *Science*, 1945, 101, 383.
23. SPOSITO, M., GIANNICO, O. and MARRAZZA, P.: Comportamento della Protrombina, fibrinogeno, viscosimetria e proteinemia nella tromboangiiti obliterante de Buerger, 587, 58.
24. NALEFSKY, L. A. and SPITZER, J. M.: The use of Cepe vit (Ascorbic Acid Plus P. P. factors in drugs induced Hypoprothrombinemia. *Angiology*. 1954, 5, 2, 64.
25. AVELLANEDA, M.: Anticoagulantes en tromboflebitis y arteriosclerosis obliterante. *La Prensa Médica Arg.* 1956, XLIII, 46, 3426.